



Jc971 U.S. PTO  
10/055888  
01/28/02

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 OCT. 2001

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir en lettres capitales

08 540b W/170299

DUPLICATA DE LA REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **27 JUIL 1999**  
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9909709**  
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**  
DATE DE DÉPÔT **27 JUIL. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

**AVENTIS PHARMA SA**  
Direction Brevets - TRI LÉA - 114 -  
20 avenue Raymond Aron  
92165 ANTONY CEDEX

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire  
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☒ demande initiale  
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent | références du correspondant | téléphone  
7485 (7.12.98) | ST 99030 | 01 55 71 71 14

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☒ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN **3 0 4 4 6 3 2 8 4**

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**AVENTIS PHARMA SA**

Forme juridique

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

20 avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY

Pays

FRANCE

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine | numéro | date de dépôt | nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande n° | date | n° | date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

**RHONE-POULENC PHARMAS S.A.**

Fondateur de l'entreprise

LOBBY française

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

**DEPARTEMENT DES BREVETS**

26bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 Paris Cédex 08  
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9909709

ST 99030

**TITRE DE L'INVENTION :**

**DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS  
QUI LES CONTIENNENT**

**LE(S) SOUSSIGNÉ(S)**

**RHONE-POULENC RORER S.A.**  
20 avenue Raymond Aron  
92160 ANTONY

**DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique)

BACQUE Eric - 19 rue Colas, 91390 MORSANG SUR ORGE

BARRIERE Jean-Claude - 24 rue Max Ernst, 91400 BURES SUR YVETTE

PUCHAULT Gérard - 7 rue des Marguilliers, 77139 MARCILLY

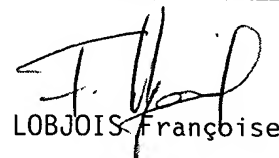
**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Antony, le 27 juillet 1999

**RHONE-POULENC RORER S.A.**

Fondé de Pouvoir

  
LOBJOIS Françoise

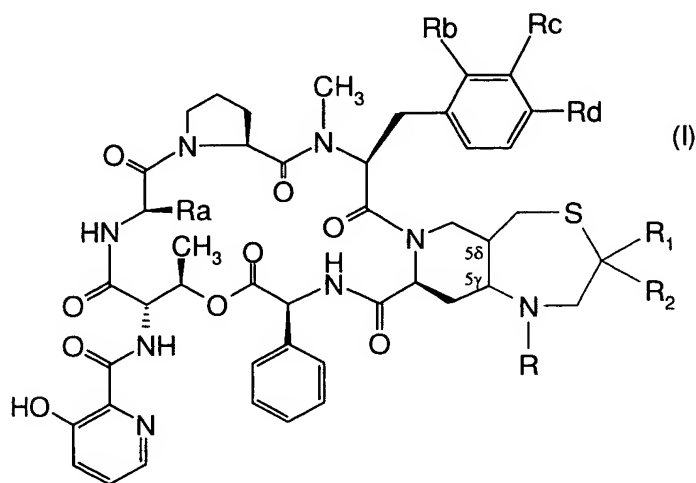
# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDECATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
6				27 oct 99	AMH 03 NOV. 1999
29			X		

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

## DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés du groupe B des streptogramines de formule générale :



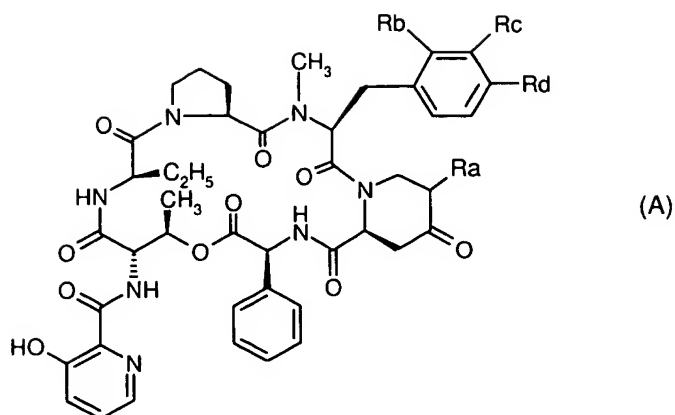
5

ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante, seuls ou associés à un dérivé du groupe A des streptogramines.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibactérien  
10 d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine<sup>®</sup> est constituée principalement de pristinamycine IA associée à la pristinamycine IIA.

Un autre antibactérien de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été isolé  
15 à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine<sup>®</sup>) est constituée principalement de facteur S associé au facteur M<sub>1</sub>.

Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines représentés par la structure :



dans laquelle,

Ra est un radical de structure  $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$  pour lequel R'a est un radical du type hétérocyclylthio pouvant être substitué ou bien représente un radical de structure  $=\text{CHR}'\text{a}$  pour lequel R'a est un radical alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués, ou un radical du type hétérocyclylamino, hétérocycliloxy, hétérocyclylthio pouvant être substitués, Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, ou bien Ra est un atome d'hydrogène et Rb est hydrogène ou méthyle, Rc et Rd sont hydrogène ou divers substituants, ont été décrits dans les brevets ou demandes de brevet EP 133097, EP 248703, EP 770132 et EP 772630.

Associés à une composante hémisynthétique du groupe A des streptogramines, ils manifestent une synergie d'action et sont utilisables comme agents antibactériens soit par voie injectable seulement, soit uniquement par voie orale.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle de structure  $\text{R}'\text{-CH}_2\text{-}$  (R' étant alcoyle droit ou ramifié) ou un radical acyle éventuellement substitué par hydroxy,

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle,

Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

- 1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
- 5 2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical -NMe-R''' pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux
- 10 hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement
- 15 substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), phényle, phényle substitué tel que défini ci-avant pour la définition de R<sub>1</sub> ou benzyle], ou bien R''' représente un radical cyanométhyle ou carboxyméthyle, ou représente -C(OR)e ou -CH<sub>2</sub>C(OR)e pour lesquels soit Re est -OR'e, R'e étant alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie
- 20 hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit Re est un radical alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis
- 25 parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyl,
- 3) Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH<sub>3</sub> ou -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si Rd est -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],



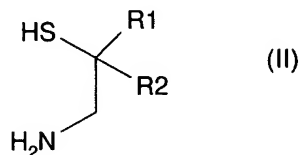
- 4) Rb et Rd sont des atomes d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle,
- 6) Rb est un atome d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et Rd est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,
- manifestent des activités particulièrement intéressantes, à la fois par voie orale et parentérale.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) sont en effet particulièrement intéressants du fait de leur activité puissante à la fois par voie orale et parentérale ce qui leur apporte un avantage indéniable dans le cas notamment de traitements d'infections graves, en milieu hospitalier par voie injectable, suivis d'un traitement ambulatoire par voie orale plus facile à administrer aux patients. Ainsi le praticien ne se trouve plus dans l'obligation de changer le patient de classe de médicament entre la fin du traitement hospitalier et la fin globale du traitement.

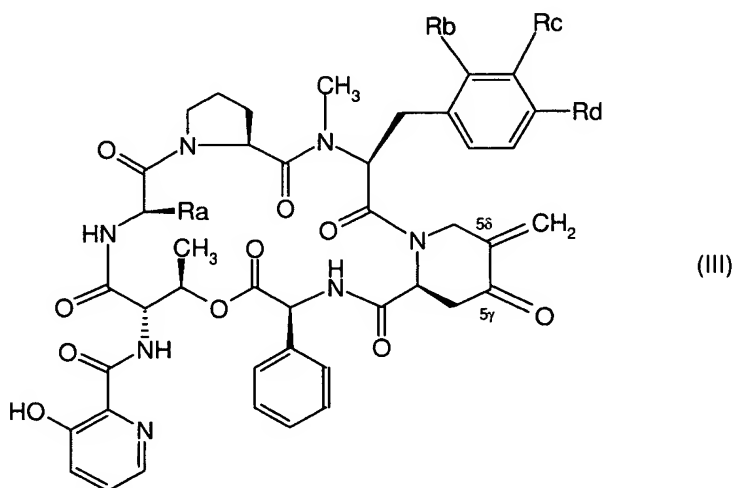
Dans la formule générale (I) ci-dessus, les atomes d'halogène peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode ; les radicaux alcoyle ou acyle sont droits ou ramifiés et, sauf mention spéciale, contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

Par ailleurs la stéréochimie du cycle en 5 $\gamma$ ,5 $\delta$  peut être 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S) ou 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R). Il est entendu que les produits de forme 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S) et 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R) ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un amino mercaptan de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont définis comme ci dessus, sur le dérivé de synergistine du groupe B de formule générale :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$  sont définis comme ci dessus, suivie d'un traitement réducteur du dérivé 5δ-aminoéthylthiométhyle obtenu, puis éventuellement de la séparation des stéréoisomères et/ou de la substitution du cycle hexahydrothiazépino par un radical R tel que défini précédemment.

L'addition de l'amino mercaptan de formule générale (II) s'effectue dans un solvant organique tel qu'un alcool (méthanol par exemple) ou un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple) ou dans un mélange de tels solvants, à une température comprise entre -30 et 60°C. De préférence on opère en milieu inerte (sous azote ou sous argon par exemple).

L'étape réductrice est mise en oeuvre selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on opère en présence d'un hydruure (par exemple

borohydrure alcalin comme le borohydrure de sodium, ou par exemple cyanoborohydrure alcalin comme le cyanoborohydrure de sodium), dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en milieu acétique, à une température comprise entre -20 et 60°C. De préférence on opère en milieu inerte (sous azote ou sous argon par exemple).

Lorsque R est un radical alcoyle tel que défini précédemment, la substitution par un radical R s'effectue par traitement en milieu réducteur, par un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R est défini comme ci-dessus.

On opère dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en milieu acétique, à une température comprise entre -20 et 60°C. Les conditions réductrices sont mises en oeuvre par toute méthode n'altérant pas le reste de la molécule, notamment en présence d'un hydrure (borohydrure alcalin : par exemple borohydrure de sodium, cyanoborohydrure alcalin : par exemple cyanoborohydrure de sodium). De préférence on opère en milieu inerte (sous azote ou sous argon par exemple).

Lorsque R est un radical acyle, la substitution par un radical R s'effectue, par acylation du dérivé obtenu. L'acylation s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment par traitement par un dérivé réactif d'acide comme le chlorure d'acide ou un ester réactif dans les conditions habituelles d'addition d'un dérivé d'acide sur une amine. En particulier en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine par exemple) ou d'un agent de condensation (carbodiimide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone par exemple) ou un éther (comme par exemple le tétrahydrofurane).

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel le radical acyle est substitué par un radical hydroxy, il est préférable de faire agir un dérivé d'acide dont la fonction hydroxy a été préalablement protégée, ou de faire agir le dérivé halogéné correspondant puis hydroxyler le dérivé halogéné obtenu.

- 5 La protection du radical hydroxy s'effectue par tout radical protecteur dont la mise en place et l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. Notamment selon T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991).

- 10 La séparation des stéréoisomères s'effectue selon les méthodes habituelles, par exemple par chromatographie ou par cristallisation.

Le dérivé de streptogramine de formule générale (III) peut être préparé selon les méthodes décrites dans les brevets européens EP 133098 et EP 432029, ou par analogie avec ces méthodes ou les méthodes décrites dans EP 248703, EP 770132, EP 772630 ou EP 821697 ou décrites ci-après dans les exemples.

- 15 Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

- 20 Certains des dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels lorsqu'ils existent entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

- 25 Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates,

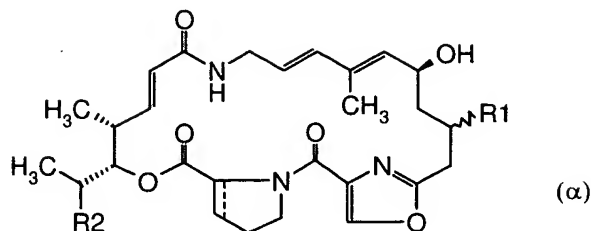
iséthionates, naphthylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Le cas échéant, les dérivés portant un substituant carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- $\beta$ -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

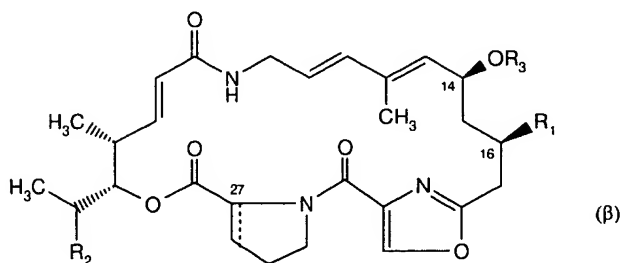
Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe A. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur activité seuls ou associés à des composantes du groupe A des streptogramines et surtout du fait de leur activité à la fois par voie orale et parentérale ce qui ouvre la voie à un traitement relai ambulatoire sans modifier la nature du médicament.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe A des streptogramines, ces derniers peuvent être notamment choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes naturelles : pristinamycine IIA, pristinamycine IIB, pristinamycine IIC, pristinamycine IID, pristinamycine IIE, pristinamycine IIF, pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de

brevet US 4 590 004 et EP 191662 ou encore parmi les dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical -NR'R'' pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou -OR''', R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison --- représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi que leurs sels. Les dérivés du groupe A pouvant leur être associés peuvent être également choisis parmi des dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ou un radical azido ou thiocyanato, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, ou le reste d'un ester aliphatique, cycloaliphatique, aromatique, araliphatique, hétérocyclique ou hétérocyclaliphatique pouvant être substitué, et la liaison --- représente une liaison simple (stéréochimie 27R) ou une liaison double, et leurs sels lorsqu'ils existent. Et notamment les produits de formule générale (β) pour

lesquels le reste d'ester  $R_3$  peut être choisi parmi : parmi des radicaux  $R'_3$ -CO- pour  
 lesquels  $R'_3$  est phényle ou phényl alcoyle non substitués ou substitués sur le radical  
 phényle [par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alcoyle, portant éventuellement  
 un radical  $NR''R'''$  dont les radicaux  $R''$  et  $R'''$  identiques ou différents peuvent être  
 5 des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle pouvant former ensemble avec  
 l'atome d'azote auquel ils sont attachés un radical hétérocyclyle saturé ou insaturé de  
 3 à 8 chaînons, comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi  
 l'oxygène, le soufre ou l'azote, ledit hétérocyclyle pouvant être lui même substitué par  
 un ou plusieurs radicaux (alcoyle, hydroxyalcoyle, alcoyloxyalcoyle, alcoyloxy-  
 10 carbonylalcoyle, aryle, hétérocyclyle, hétérocyclylalcoyle saturés ou insaturés de 3 à 8  
 chaînons ou  $-CH_2-CO-NR''R'''$ ), ou bien  $R''$  et/ou  $R'''$  peuvent être un radical  
 hydroxyalcoyle, phényle, hétérocyclylalcoyle saturé ou insaturé de 3 à 8 chaînons,  
 $-CO-NR''R'''$  pour lequel  $NR''R'''$  est défini comme précédemment, ou alcoyle ou  
 acyle substitués par  $NR''R'''$  défini tel que ci-dessus], ou bien  $R'_3$  peut être choisi  
 15 parmi des radicaux phényle ou phényl alcoyle substitués sur le radical phényle par un  
 ou plusieurs radicaux [choisis parmi alcoyle, pouvant être substitués par un radical  
 alcoyloxy ou alcoylthio éventuellement portant eux-même un radical carboxy ou un  
 radical  $NR''R'''$  tel que défini ci-dessus, ou choisis parmi acyloxy pouvant être  
 substitué par  $NR''R'''$  défini tel que précédemment], ou bien  $R'_3$  peut être choisi  
 20 parmi des radicaux alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitués [par un radical  
 carboxy, carboxyalcoyldisulfanyle ou par un radical  $NR''R'''$ ,  $-CH_2-NR''R'''$ ,  
 $-CO-NR''R'''$ , ou par un radical alcoyloxy-carbonyl, alcoyloxy, ou alcoyldisulfanyle  
 éventuellement substitués par  $NR''R'''$  ou  $-CO-NR''R'''$  pour lesquels  $NR''R'''$  est  
 défini tel que précédemment], ou bien  $R'_3$  peut être choisi parmi des radicaux  
 25 hétérocyclyle saturés ou insaturés de 3 à 8 chaînons éventuellement substitués [par  
 alcoyle ou acyle eux-même éventuellement substitués par  $NR''R'''$ ].

Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines  
 du groupe A entrent également dans le cadre de la présente invention.

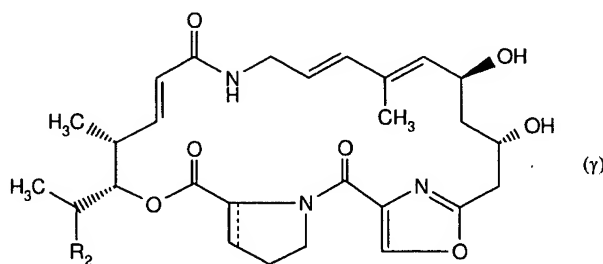
In vitro sur *Staphylococcus aureus* 209P, les dérivés de streptogramine selon  
 30 l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,12 et

32 µg/ml associés à un dérivé du groupe A des streptogramines comme la pristinamycine IIB et à des concentrations comprises entre 0,5 et 32 µg/ml sur *Staphylococcus aureus* Schiclia (résistant à la méticilline) associés à la pristinamycine IIB ; in vivo, ils synergisent l'activité antimicrobienne de la pristinamycine IIB sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 25 et 150 mg/kg par voie sous cutanée ou par voie orale (DC<sub>50</sub>) [associations 30/70].

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 150 mg/kg administrée 2 fois à 5 heures d'intervalle par voie orale.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (α) sont décrits dans la demande internationale WO 99/05165.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (β) décrits dans la demande de brevet FR 99 08375 sont préparés par halogénéation, par transformation en azide ou par transformation en thiocyanate, d'un dérivé de streptogramine de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment, la liaison --- représente une liaison simple (stéréochimie 27R) ou une liaison double, et dont la fonction hydroxy en position 14 a été préalablement protégée, suivie de l'élimination du radical protecteur et le cas échéant, pour obtenir un dérivé (β) pour lequel R<sub>3</sub> est autre que l'atome d'hydrogène, par introduction du reste d'ester aliphatique, cycloaliphatique, aromatique, araliphatique, hétérocyclique ou hétérocyclaliphatique pouvant être substitué (R<sub>3</sub>) selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule.



Les réactions d'halogénéation, de transformation en azide ou de transformation en thiocyanate peuvent être mises en oeuvre en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre, trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor<sup>®</sup>), trifluorure de morpholino soufre) ou alternativement en présence de

5 tétrafluorure de soufre, au moyen d'un réactif comme un halogénure, un azoture ou un thiocyanate de tétra alkylammonium (tétra méthylammonium, tétra éthylammonium, tétra propylammonium, tétra butylammonium), de tri alkyl benzylammonium ou de tri alkyl phénylammonium ou au moyen d'un halogénure, d'un azoture ou d'un thiocyanate de métal alcalin additionné éventuellement d'un éther couronne. La

10 réaction s'effectue dans un solvant organique chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane) entre -78 et 40°C, de préférence sous argon ou sous azote. La mise en oeuvre du dérivé hydroxy de configuration (16S) conduit au dérivé de configuration (16R). La protection et la déprotection du radical hydroxy en position 14 s'effectue selon les méthodes habituelles qui

15 n'affectent pas le reste de la molécule [T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2<sup>ème</sup> éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991)].

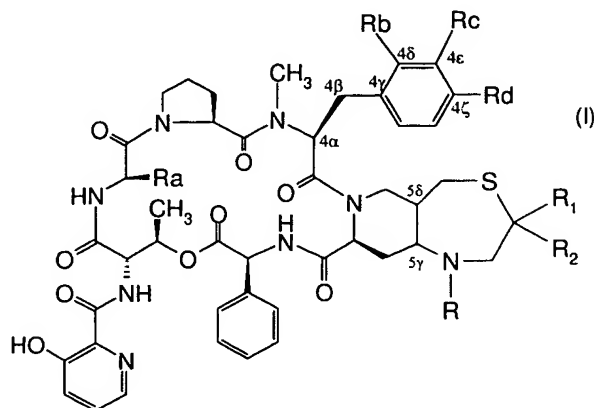
Pour préparer un produit ( $\beta$ ) pour lequel  $R_3$  est un ester aliphatique, cycloaliphatique, aromatique, araliphatique, hétérocyclique ou hétérocyclaliphatique pouvant être substitué, l'estérification est mise en oeuvre par réaction de l'acide ou d'un dérivé

20 réactif de l'acide (chlorure d'acide, ester réactif, anhydride), en présence ou non d'un agent de couplage (carbodiimide : dicyclohexylcarbodiimide) et d'une amine tertiaire (trialcoylamine : triéthylamine, diisopropyléthylamine, pyridine ou un dérivé) et éventuellement un catalyseur comme la 4-N-diméthylaminopyridine, à une température comprise entre -40 et + 80°C dans un solvant organique tel qu'un amide

25 (diméthylformamide ou N-méthyl 2-pyrrolidinone par exemple), la pyridine, un solvant halogéné (dichlorométhane, dichloroéthane ou chloroforme par exemple) ou un éther (tétrahydrofurane, dioxane, diméthoxyéthane). Les fonctions pouvant interférer avec la réaction sont préalablement protégées.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Dans les exemples qui suivent, les spectres de RMN ont été étudiés dans le deutérochloroforme, la nomenclature utilisée est celle de J.O. Anteunis et coll., Eur. Biochem., 58, 259 (1975) et notamment :



- 5 Les purifications sont réalisées par chromatographie-flash, en utilisant une silice 0,063-0,04 mm. Au fur et à mesure de la chromatographie, les fractions sont analysées par chromatographie en couche mince (CCM), sur plaques de silice Merck 60F254. Les fractions correspondants à un même R<sub>f</sub> sont regroupées puis concentrées à sec, sous pression réduite (30-45°C ; 2,7 kPa). Les produits ainsi obtenus sont
- 10 analysés par les techniques spectroscopiques habituelles (RMN ; IR ; MS), ce qui permet d'identifier les produits attendus.

### **EXEMPLE 1**

#### **5γ(S),5δ(R)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinaamycine IE**

- A 65 g de 5δ-(2-aminoéthyl)thiométhyl pristinaamycine IA brute en solution dans un
- 15 mélange de 1500 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et de 150 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, on ajoute sous atmosphère d'azote du tamis moléculaire 4 Å. Après 30 minutes d'agitation à environ 20°C, on ajoute 5,2 g de cyanoborohydrure de sodium. L'agitation est poursuivie 18 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré sur Clarcel®, rincé à l'acétonitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 k Pa), à 30°C, pour donner
- 20 une huile jaune qui est reprise par 1000 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 1000 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange obtenu est amené à pH 2 par addition, sous agitation, d'acide

chlorhydrique concentré puis est transféré en ampoule à décanter. La phase aqueuse est décantée et la phase organique extraite par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N. Les phases aqueuses sont réunies, relavées par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, placées dans un ballon sous agitation puis alcalinisées à pH 7 par addition de bicarbonate de sodium en poudre. Le pH est ensuite ajusté à 8 par addition de soude concentrée et la phase aqueuse extraite par 2 fois 600 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec pour donner un solide qui est agité dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique puis filtré pour donner 57,8 g d'une poudre jaune pâle.

30 g de ce solide sont purifiés par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes), pour donner 8,2 g d'un solide qui est agité 1 heure dans un mélange de 160 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et d'éther diéthylique (50-50 en volumes) et de 160 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,5 N. Le pH de ce mélange est ajusté à 3-4 par addition de soude concentrée. Le mélange obtenu est décanté en ampoule. La phase aqueuse est lavée avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther diéthylique (50-50 en volumes) puis alcalinisée à pH 8 par addition de bicarbonate de sodium en poudre, extraite par deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 k Pa) à 30°C, pour donner 7,2 g d'un solide jaune clair qui est agité dans 500 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique pendant 18 heures, filtré, rincé 2 fois à l'éther diéthylique puis séché à 20°C. On obtient ainsi 6,6 g de 5γ(S),5δ(R)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'une poudre blanche fondant à 212°C.

Spectre de RMN H<sup>1</sup>, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

0,95 (m, 4H, CH<sub>3</sub> en 2γ et 5β); 1,3-1,45 (m, 5H, CH<sub>3</sub> en 1γ, 3γ et 3β); 1,6-1,9 (m, 4H, 2x2β, 3γ et 5δ); 2,05 (m, 1H, 3β); 2,35-2,90 (m, 7H, 2X CH<sub>2</sub>S du cycle 1,4-hexahydrothiazépine, 5β, 5ε); 3 (s, 6H, N(Me)<sub>2</sub>); 3,05-3,20 (m, 6H, 2X4β, NMe et 1H du cycle 1,4-hexahydrothiazépine); 3,30 (large m, J à mis hauteur = 11Hz, 1H, 5γ); 3,45 (m, 2H, 3δ, et 1H du CH<sub>2</sub>N du cycle 1,4-hexahydrothiazépine); 3,5 (m, 1H, 3δ); 4,25 (large d, J = 15 Hz, 1H, 5ε); 4,6 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H, 3α); 4,8 (m, 1H,

2 $\alpha$ ) ; 4,9 (m, 2H, 1 $\alpha$  et 5 $\alpha$ ) ; 5,35 (t, 1H, 4 $\alpha$ ) ; 5,6 (d, J = 8 Hz, 1H, 6 $\alpha$ ) ; 5,9 (m, 1H, 1 $\beta$ ) ; 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H, 4 $\epsilon$ ) ; 6,68 (d, J = 9Hz, 1H, 2NH) ; 6,96 (d, J = 8 Hz, 2H, 4 $\delta$ ) ; 7,2-7,4 (m, 7H, 1'H<sub>4</sub> , 1'H<sub>5</sub> et aromatiques en 6) ; 7,82 (dd, J = 5 et 2 Hz, 1H, 1'H<sub>6</sub>) ; 8,52 (m, 2H, 1NH et 6NH) ; 11,7 (s, 1H, OH).

- 5 La 5 $\delta$ -(2-aminoéthyl)thiométhyl pristinamycine IA brute peut être obtenue de la manière suivante.

A 12 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine IA en solution dans un mélange de 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 1,58 g de 2-amino éthanethiol. Après 1,5 heure à 20°C, le mélange réactionnel est  
 10 concentré à sec sous pression réduite (2,7 k Pa), à 30°C. Le résidu obtenu est agité 3 heures à 20°C dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La suspension obtenue est filtrée sur verre fritté. Le solide obtenu est lavé à l'eau distillée puis 3 fois à l'éther diéthylique. Après séchage en dessiccateur à 45°C, on obtient 10,1 g de 5 $\delta$ -(2-aminoéthyl)thiométhyl pristinamycine IA brute, sous forme d'une poudre jaune pâle qui est utilisée telle  
 15 quelle.

## **EXEMPLE 2**

### **5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

9 g de 5 $\delta$ -(2-aminoéthylthio)méthyl pristinamycine IA brute sont mis en solution dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile à 50°C. Après refroidissement, on ajoute sous agitation 30 cm<sup>3</sup>  
 20 d'acide acétique puis 730 mg de cyanoborohydrure de sodium. Après 52 heures d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite (2,7 kPa à 30°C). L'huile épaisse obtenue est reprise par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange obtenu est agité à 20°C puis additionné de de soude concentrée jusqu'à un pH de 7-8. Après 15 minutes d'agitation, le mélange est transféré en ampoule à  
 25 décanter. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée deux fois par 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée additionnée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec (2,7 kPa à 30°C) pour donner 9 g d'un solide qui est agité dans 180 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique pendant

2 heures. Le solide obtenu est filtré, lavé à l'éther diéthylique puis séché pour donner 7,5 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 95-5 en volumes). On obtient ainsi 2,1 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE identique au produit décrit à l'exemple 1 et 1,4 g de 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur. Ce dernier est repris par 30 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, agité une nuit, filtré puis séché à 20°C avant d'être à nouveau purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 97-3 en volumes) pour donner 360 mg de 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 260°C.

Spectre de RMN H<sup>1</sup>, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

1 (t, 3H, CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ); 1,14 (ddd, J=17, 12 et 5 Hz, 1H, 5 $\beta$ ), 1,35 (m, 4H, CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$  et 3 $\beta$ ); 1,5 (m, 1H, 3 $\gamma$ ); 1,65-1,75 (m, 2H, 2 $\beta$ ); 2,05 (m, 1H, 3 $\beta$ ); 2,34 (large dd, J=17 et 4 Hz, 5 $\beta$ ); 2,5 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S du cycle 1,4-hexahydrothiazépino et 5 $\delta$ ); 2,75 (m, 3H, 2H du cycle 1,4-hexahydrothiazépino et 5 $\epsilon$ ); 2,9-3,1 (m, 13 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NMe, 4 $\beta$  et 3 H du cycle 1,4-hexahydrothiazépino); 3,22 (m, 2H, 4 $\beta$  et CH<sub>2</sub>N du cycle 1,4-hexahydrothiazépino); 3,4-3,60 (m, 3H, 3 $\delta$  et 5 $\gamma$ ); 4,6 (m, 2H, 3 $\alpha$  et 5 $\epsilon$ ); 4,7 (m, 1H, 2 $\alpha$ ); 4,90 (dd, J=10 et 1,5 Hz, 1H, 1 $\alpha$ ); 5,10 (large singulet, 1H, 5 $\alpha$ ); 5,52 (dd, J=10 et 8 Hz, 1H, 4 $\alpha$ ); 5,64 (d, J=8 Hz, 1H, 6 $\alpha$ ); 5,9 (m, 1H, 1 $\beta$ ); 6,53 (d, J=8 Hz, 2H, 4 $\delta$ ); 6,72 (d, J=10 Hz, 1H, 2NH); 6,90 (d, J=8 Hz, 2H, 4 $\epsilon$ ); 7,08 (dd, J=8 et 5 Hz, 1H, 1'H<sub>5</sub>); 7,20 (dd, J=8 et 1,5 Hz, 1H, 1'H<sub>4</sub>); 7,35 (m, 5H, aromatiques en 6); 7,78 (dd, J=5 et 1,5 Hz, 1H, 1'H<sub>6</sub>); 8,52 (d, J=10 Hz, 1H, 1 NH); 8,78 (d, J=8 Hz, 1H, 6NH); 11,72 (s, 1H, OH).

### **EXEMPLE 3**

**4 $\epsilon$ -chloro-5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 12,7 g de 4 $\epsilon$ -chloro-5 $\delta$ -(2-amino-éthylthio)méthyl pristinamycine IA brute, de tamis moléculaire, de 300 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et de 30 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, et ajout après 2 heures d'agitation de

955 mg de cyanoborohydrure de sodium, on obtient après 18 heures d'agitation à 20°C, filtration, lavage à l'acétonitrile et concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C, un solide orangé. Celui-ci est repris par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis traité comme décrit à l'exemple 1 pour donner 6,6 g  
 5 d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes). On obtient 1,3 g de 4ε-chloro-5γ(S),5δ(R)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur et 910 mg de 4ε-chloro-5γ(R),5δ(S)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur.

Les 1,3 g de 4ε-chloro-5γ(S),5δ(R)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine  
 10 IE impur sont dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'un mélange dichlorométhane-méthanol (85-15 en volumes) puis additionnés de 650 mg de silice. Le mélange obtenu est agité 5 heures à 20°C puis filtré. La silice est rincée avec le même éluant, et le filtrat concentré à sec sous pression réduite (2,7 k Pa) à 30°C. Le solide obtenu est agité dans de l'éther diéthylique, filtré puis séché pour donner 1,26 g d'une poudre blanche  
 15 qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes). On obtient ainsi 810 mg d'un solide qui est agité dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré puis séché sous pression réduite (30 Pa), à 20°C, pour donner 610 mg de 4ε-chloro-5γ(S),δ(R)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'un solide blanc fondant à 224°C.

20 Spectre de RMN H<sup>1</sup>, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>  
 0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub> en 2γ); 1,24 (m, 2H, 3β et 5β); 1,32 (d, 3H, CH<sub>3</sub> en 1γ); 1,40 (m, 1H, 3γ); 1,55-1,70 (m, 5H, 2x2β, 3γ et 5δ); 1,96 (m, 1H, 3β); 2,36 (dd, J = 10 et 12 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>S du cycle 1,4-hexahydrothiazépino), 2,5-2,9 (m, 13H, 5β, 5ε, N(Me)<sub>2</sub> et 4H du cycle 1,4-hexahydrothiazépino); 2,95-3,20 (m, 5H, 4β et NMe); 3,35 (m, 3H,  
 25 3δ, 5γ et 1H du CH<sub>2</sub>N du cycle 1,4-hexahydrothiazépino); 3,5 (m, 1H, 3δ); 4,20 (large d, J = 15 Hz, 1H, 5ε); 4,52 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H, 3α); 4,78 (m, 1H, 2α); 4,86 (d, J = 10Hz, 1H, 1α); 5 (large d, J = 6 Hz, 1H, 5α); 5,40 (dd, J = 8 et 10 Hz, 1H, 4α); 5,56 (d, J = 8Hz, 1H, 6α); 5,9 (m, 1H, 1β); 6,64 (d, J = 10 Hz, 1H, 2NH); 6,80 (d, J = 8Hz, 1H, 4ε); 6,84 (large d, J = 8Hz, 1H, 4δ); 7,05 (large s, 1H, 4δ); 7,12 (dd, J = 8

et 5 Hz, 1H, 1'H<sub>5</sub>); 7,20 (d, J = 8Hz, 1H, 1'H<sub>4</sub>) ; 7,30-7,40 (m, 5H, aromatiques en 6); 7,68 (large d, J = 5 Hz, 1H, 1'H<sub>6</sub>) ; 8,35 (d, J = 10Hz, 1H, 1NH); 8,50 (d, J = 8 Hz, 1H, 6NH) ; 11,7 (s, 1H, OH).

La 4ε-chloro-5δ-(2-aminoéthyl)thiométhyl pristinamycine IA peut être préparée de la  
5 manière suivante :

La 4ε-chloro-5δ-(2-aminoéthyl)thiométhyl pristinamycine IA brute peut être obtenue  
comme décrit à l'exemple 2, à partir de 11,7 g de 4ε-chloro 5δ-méthylène  
pristinamycine IA, de 1,48 g de 2-amino éthanethiol, dans un mélange de 60 cm<sup>3</sup> de  
dichlorométhane et de 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, à -20°C pendant 6 heures puis à 20°C  
10 pendant 18 heures. Après traitement comme dans l'exemple 2, on obtient un solide  
qui est agité dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré et séché sous pression réduite  
(30 Pa), à 20°C, pour donner 12,7g de 4ε-chloro-5δ-(2-aminoéthyl)thiométhyl  
pristinamycine IA brute, sous forme d'une poudre rose qui est utilisée telle quelle.

La 4ε-chloro-5δ-méthylène pristinamycine IA peut être obtenue de la manière  
15 suivante.

A 11,4 g de 5δ-méthylène pristinamycine IA en solution dans 120 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile,  
on ajoute 1,9 g de N-chlorosuccinimide sous atmosphère d'argon. Le mélange est  
agité au reflux pendant 2 heures puis additionné de 346 mg de N-chlorosuccinimide  
supplémentaires. Après 1,5 heure de reflux supplémentaire et agitation 18 heures à  
20 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à  
30°C. Le solide obtenu est agité 4 heures dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré,  
rincé puis séché sous hotte à 20°C pour donner 11,7 g de 4ε-chloro-5δ-méthylène  
pristinamycine IA sous forme d'une poudre rose utilisée telle quelle.

#### **EXEMPLE 4**

25 **5γ(S),5δ(R)-4-méthyl-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

On introduit dans un ballon, sous atmosphère d'argon, 1,5 g de 5γ(S),5δ(R)-  
[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, en solution dans 45 cm<sup>3</sup>

d'acétonitrile puis on ajoute successivement 121 mg de cyanoborohydrure de sodium, 286 mg de paraformaldéhyde et 4,5 cm<sup>3</sup> d'acide acétique. Après 18 heures d'agitation à 20°C, le mélange est filtré puis concentré à sec (2,7 kPa), à 30°C. Le solide obtenu est repris sous agitation par 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le  
 5 mélange est acidifié à pH 2 par addition de 15 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, agité pendant 2,5 heures puis transféré en ampoule à décanter. La phase aqueuse est extraite par 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases aqueuses sont réunies et amenées à pH 7 par addition lente, sous agitation, de bicarbonate de sodium solide. Le pH est ajusté à 8 par addition de soude 1N et la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate  
 10 d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C. On obtient ainsi 1,2 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 97-3 en volumes) pour donner un solide qui est repris dans l'éther diéthylique, filtré et séché sous pression  
 15 réduite (30 Pa), à 20°C. On obtient ainsi 620 mg de 5γ(S),5δ(R)-4-méthyl-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 202°C.

Spectre de masse

DCI (NH<sub>3</sub>) m/z = 954, MH<sup>+</sup>

## 20 **EXEMPLE 5**

### **5γ(R),5δ(S)-4-méthyl-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

En opérant comme à l'exemple 4, mais à partir de 410 mg de 5γ(R),5δ(S)-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur dans 13 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, de 33 mg de cyanoborohydrure de sodium, de 78 mg de paraformaldéhyde et de 1,3 cm<sup>3</sup>  
 25 d'acide acétique, et après 18 heures d'agitation à 20°C, on obtient 380 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 97-3 en volumes) pour donner 230 mg de 5γ(R),5δ(S)-4-méthyl-[5γa,5δb]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 200°C.



Spectre de RMN  $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

0,98 (t, 3H,  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ); 1,8-1,9 (m, 5H,  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ , 3 $\beta$ , et 5 $\beta$ ); 1,52 (m, 1H, 3 $\gamma$ ); 1,65-1,85 (m, 3H, 2 $\beta$  et 3 $\gamma$ ); 2,04 (m, 1H, 3 $\beta$ ); 2,45-2,60 (m, 6H,  $\text{NCH}_3$  et 1 H du  $\text{CH}_2\text{S}$  du cycle 1,4-hexahydrothiazépine, 5 $\beta$  et 5 $\delta$ ); 2,7 (dd,  $J = 17$  et 5 Hz, 1H, 5 $\epsilon$ ); 2,75-2,95 (m, 4H, 4H du cycle 1,4-hexahydrothiazépine); 2,96 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,04-3,28 (m, 7H, 1 H du N  $\text{CH}_2$  du cycle 1,4-hexahydrothiazépine, 4 $\beta$ , 5 $\gamma$  et NMe); 3,42-3,58 (m, 2H, 3  $\delta$ ); 4,58 (dd,  $J = 8$  et 6 Hz, 1H, 3 $\alpha$ ); 4,66 (large doublet,  $J = 17$  Hz, 1H, 5 $\epsilon$ ); 4,90 (dd,  $J = 10$  et 1,5 Hz, 1H, 1 $\alpha$ ); 5,18 (large singulet, 1H, 5 $\alpha$ ); 5,60 (dd,  $J = 10$  et 8 Hz, 1H, 4 $\alpha$ ); 5,68 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, 6 $\alpha$ ); 5,94 (m, 1H, 1 $\beta$ ); 6,54 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, 4 $\epsilon$ ); 6,76 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, 2NH); 6,92 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, 4 $\delta$ ); 7,08 (dd,  $J = 8$  et 5 Hz, 1H, 1' $\text{H}_5$ ); 7,20 (dd,  $J = 8$  et 1,5 Hz, 1H, 1' $\text{H}_4$ ); 7,3-7,4 (m, 5H, aromatiques en 6); 7,78 (dd,  $J = 5$  et 1,5 Hz, 1H, 1' $\text{H}_6$ ); 8,56 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, 1 NH); 8,80 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, 6NH); 11,76 (s, 1H, OH).

### **EXEMPLE 6**

#### **5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-4-éthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

En opérant comme à l'exemple 4, mais à partir de 1,3 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur dans 39  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile, de 105 mg de cyanoborohydrure de sodium, de 310 mg d'acétaldéhyde et de 3,9  $\text{cm}^3$  d'acide acétique, et après 2,5 heures d'agitation 20°C, on obtient 1,1 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 97-3 en volumes) pour donner un solide qui est agité dans 16  $\text{cm}^3$  d'éther diéthylique, filtré et séché sous pression réduite (30 Pa), à 20°C. On obtient ainsi 690 mg de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-4-éthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 202°C.

#### **Spectre de masse**

FAB(matrice NBA)  $m/z = 968$ ,  $\text{MH}^+$

**EXEMPLE 7****5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE****5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 31 g de 5 $\delta$ -[(1-méthyl)-  
 5 aminopropyl]thiométhyl pristinamycine IA brute, de 780 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, de  
 78 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, de 2,43 g de cyanoborohydrure de sodium et après 18 heures  
 d'agitation à 20°C, on obtient, après traitement, 25,65 g d'un solide qui est purifié par  
 chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes) pour  
 donner un solide qui est séché sous pression réduite (30 Pa), à 20°C. On obtient ainsi  
 10 8,3 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine  
 IE, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 210°C.

Spectre de RMN H<sup>1</sup>, 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>

0,90 (ddd, J = 17, 6 et 5 Hz, 1H, 5 $\beta$ ); 0,94 (m, 3H, CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ); 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  
 1,28-1,45 (m, 8H, CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ , 3 $\beta$ , et 3 $\gamma$ ); 1,62-1,82 (m, 4H, 2 $\beta$ , 3 $\gamma$  et 5 $\delta$ ); 2 (m, 1H,  
 15 3 $\beta$ ); 2,38 (large s, 1H, NH), 2,42 (d, J = 17 Hz, 5 $\beta$ ); 2,46 (dd, 1H, 1H du SCH<sub>2</sub> du  
 cycle 1,4-hexahydrothiazépine); 2,55 (m, 3H, 2H du cycle 1,4-hexahydrothiazépine et  
 5 $\epsilon$ ); 2,8 (d, 1H, 1 H du NCH<sub>2</sub> du cycle 1,4-hexahydrothiazépine), 2,96 (s, 6H,  
 N(Me)<sub>2</sub>); 3-3,15 (m, 7H, NMe, 5 $\gamma$  et 4 $\beta$ ); 3,36 (m, 1H, 3 $\delta$ ); 3,5 (m, 1H, 3 $\delta$ ); 4,2 (  
 large d, J = 17 Hz, 1H, 5 $\epsilon$ ); 4,58 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H, 3 $\alpha$ ); 4,78 (m, 1H, 2 $\alpha$ ); 4,85  
 20 (m, 2H, 1 $\alpha$  et 5 $\alpha$ ); 5,28 (t, 1H, 4 $\alpha$ ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H, 6 $\alpha$ ); 5,86 (m, 1H, 1 $\beta$ ); 6,60  
 (d, J = 8 Hz, 2H, 4 $\epsilon$ ); 6,64 (d, J = 8 Hz, 1H, 2NH); 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H, 4 $\delta$ ); 7,22 (dd,  
 J = 8 et 5 Hz, 1H, 1' H<sub>5</sub>); 7,27-7,37 (m, 6H, 1' H<sub>4</sub> et aromatiques en 6); 7,8 (dd, J = 5  
 et 1,5 Hz, 1H, 1' H<sub>6</sub>); 8,48 (m, 2NH, 6NH, et 1NH); 11,68 (s, 1H, OH).

Dans la même chromatographie, on isole 1,85 g de 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,  
 25 5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'un solide jaune pâle  
 fondant à 202°C

Spectre de RMN H<sup>1</sup>, 600 MHz, CDCl<sub>3</sub>

0,86 (ddd,  $J = 17, 12$  et  $5$  Hz,  $1H$ ,  $5\beta$ ); 0,95 (t,  $3H$ ,  $CH_3$  en  $2\gamma$ ); 1,15 (s,  $3H$ ,  $CH_3$ ); 1,35 (m,  $4H$ ,  $CH_3$  en  $1\gamma$  et  $3\gamma$ ); 1,45 (m,  $4H$ ,  $CH_3$  et  $3\beta$ ); 1,6-1,8 (m,  $3H$ ,  $2\beta$  et  $3\gamma$ ); 2,14 (large dd,  $J = 17$  et  $4$  Hz,  $1H$ ,  $5\beta$ ); 2,2 (d,  $J = 15$  Hz,  $1H$ ,  $1H$  du  $NCH_2$  du cycle 1,4-hexahydrothiazépine); 2,45 (large s, largeur à mi-hauteur  $10Hz$ ,  $1H$ ,  $5\delta$ ); 2,7 (m,  $2H$ ,  $1H$  du  $CH_2S$  du cycle 1,4-hexahydrothiazépine et  $5\epsilon$ ); 2,9-3 (m,  $8H$ ,  $N(Me)_2$ ,  $2H$  du cycle 1,4-hexahydrothiazépine), 3,05 (dd,  $1H$ ,  $4\beta$ ); 3,08 (s,  $3H$ ,  $NMe$ ), 3,15 (dd,  $1H$ ,  $4\beta$ ); 3,4 (m,  $1H$ ,  $3\delta$ ); 3,52 (m,  $2H$ ,  $3\delta$  et  $5\gamma$ ); 4,54 (dd,  $J = 8$  et  $6$  Hz,  $1H$ ,  $3\alpha$ ); 4,62 (large d,  $J = 15$  Hz,  $1H$ ,  $5\epsilon$ ); 4,88 (dd,  $J = 10$  et  $1,5$  Hz,  $1H$ ,  $1\alpha$ ); 4,98 (large s,  $1H$ ,  $5\alpha$ ); 5,38 (dd,  $J = 10$  et  $8Hz$ ,  $1H$ ,  $4\alpha$ ); 5,62 (d,  $J = 8$  Hz,  $1H$ ,  $6\alpha$ ); 5,88 (m,  $1H$ ,  $1\beta$ ); 6,56 (d,  $J = 8$  Hz,  $2H$ ,  $4\epsilon$ ); 6,7 (d,  $J = 8Hz$ ,  $1H$ ,  $2NH$ ); 6,84 (d,  $J = 8Hz$ ,  $2H$ ,  $4\delta$ ); 7,15 (dd,  $J = 8$  et  $5$  Hz,  $1H$ ,  $1'H_5$ ); 7,24 (dd,  $J = 8$  et  $1,5Hz$ ,  $1H$ ,  $1'H_4$ ); 7,28-7,40 (m,  $5H$ , aromatiques en 6); 7,8 (dd,  $J = 5$  et  $1,5$  Hz,  $1H$ ,  $1'H_6$ ); 8,56 (d,  $J = 10$  Hz,  $1H$ ,  $1NH$ ); 8,76 (d,  $J = 8Hz$ ,  $1H$ ,  $6NH$ ); 11,72 (s,  $1H$ ,  $OH$ ).

La  $5\delta$ -[(1-méthyl)-aminopropyl]thiométhyl pristinamycine IA brute, peut être obtenue comme décrit ci-dessous par analogie avec l'exemple 2.

A  $30$  g de  $5\delta$ -méthylène pristinamycine IA en solution dans un mélange de  $150\text{ cm}^3$  de dichlorométhane et de  $45\text{ cm}^3$  de méthanol, on ajoute à  $-30^\circ\text{C}$ , sous atmosphère d'azote,  $5,49$  g de chlorhydrate de 1-amino 2-méthyl 2-propanethiol et  $5,1\text{ cm}^3$  de triéthylamine. Après  $7,5$  heures d'agitation à une température de  $-20$  à  $-15^\circ\text{C}$ , le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite ( $2,7\text{ kPa}$ ), à  $30^\circ\text{C}$ . Le résidu obtenu est repris par  $500\text{ cm}^3$  d'eau distillée et  $500\text{ cm}^3$  de dichlorométhane. La phase aqueuse est décantée puis extraite par  $300\text{ cm}^3$  de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées successivement par  $500\text{ cm}^3$  d'eau distillée et  $200\text{ cm}^3$  d'eau distillée saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrée à sec, sous pression réduite ( $2,7\text{ kPa}$ ), à  $30^\circ\text{C}$ , pour donner un solide qui est agité dans  $300\text{ cm}^3$  d'éther diéthylique. Après filtration, le solide obtenu est séché ( $30\text{ Pa}$ ), à  $30^\circ\text{C}$ , pour donner  $31,3$  g de  $5\delta$ -[(1-méthyl)-aminopropyl] thiométhyl pristinamycine IA brute, sous forme d'une poudre crème qui est utilisée telle quelle.

**EXEMPLE 8****5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2,4-triméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

En opérant comme à l'exemple 4, mais à partir de 1,5 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE impur dans 3 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, de 118 mg de cyanoborohydrure de sodium, de 278 mg de paraformaldéhyde et de 0,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique, et après 17,5 heures d'agitation à 20°C, on obtient 1,13 g d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 98-2 en volumes) pour donner 459 mg de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2,4-triméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'une poudre blanche fondant à 220°C.

Spectre de masse

DCI (NH<sub>3</sub>) m/z = 981, MH<sup>+</sup>

**EXEMPLE 9****5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-4-(4-hydroxybutyryl)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE**

On introduit dans un ballon maintenu sous atmosphère d'azote, à 24°C, 2,85 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-4-(4-bromobutyryl)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 0,44 cm<sup>3</sup> de morpholine. Après 4,5 heures d'agitation, le mélange est versé sur 1000 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, extraite par 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillé puis par 500 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C, pour donner 2,6 g d'une huile. Ce résidu est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol 97-3 en volumes) pour donner un solide qui est agité dans l'éther diéthylique, filtré et séché sous pression réduite (30 Pa), à 20°C. On obtient ainsi 140 mg de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-4-(4-

hydroxybutyryl)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'un solide fondant à 194°C.

#### Spectre de masse

FAB(matrice NBA) m/z = 1054, MH<sup>+</sup>

- 5 La 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-4-(4-bromobutyryl)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE peut être préparée de la façon suivante :

On introduit dans un ballon, à -10°C, 2 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, 80 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sur amylène et 0,44 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte, en 1 heure 10 minutes, 10 0,378 cm<sup>3</sup> de chlorure de l'acide 4-bromobutyrique en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sur amylène. Après 22 heures d'agitation à 20°C, on ajoute, à 0°C 0,146 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 0,126 cm<sup>3</sup> de chlorure de l'acide 4-bromobutyrique. Le mélange réactionnel est encore agitée 18 heures, à 20°C, puis versée sur 40 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange obtenu est décanté et la phase organique est lavée 15 successivement par 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 20 cm<sup>3</sup> d'eau saturée en chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa), à 30°C, pour donner 2,89 g de 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-2,2-diméthyl-4-(4-bromobutyryl)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE, sous forme d'un solide blanc cassé utilisé brut.

- 20 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables. L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques ci-dessus lorsqu'elles contiennent en 25 outre, au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, ou le cas échéant un de ses sels, associé à la/les streptogramine(s) de formule générale (I).

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des

compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

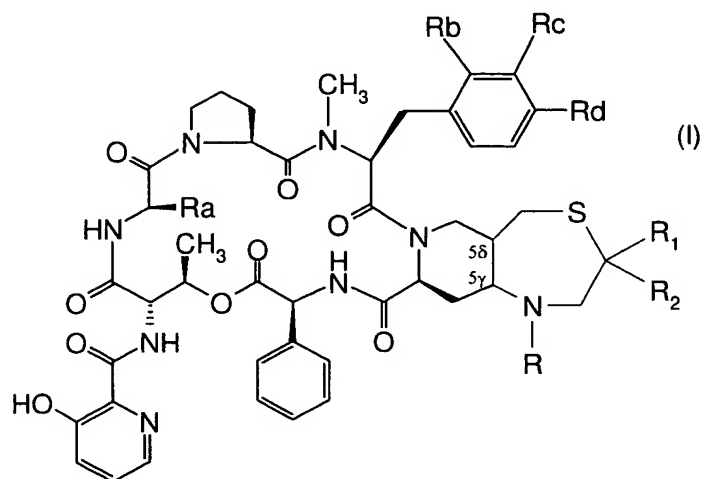
#### EXEMPLE

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante :

-	5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R)-[5 $\gamma$ a,5 $\delta$ b]1,4-hexahydrothiazépino pristinamycine IE.....	75	mg
-	pristinamycine II <sub>B</sub> .....	175	mg
-	excipient : amidon, silice hydratée, dextrine,		
gélatine, stéarate de magnésium : qsp .....		500	mg

## REVENDEICATIONS

1. Un dérivé du groupe B des streptogramines de formule générale :



dans laquelle

5 R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle de structure  $R'-CH_2-$  ( $R'$  étant alcoyle droit ou ramifié) ou un radical acyle éventuellement substitué par hydroxy,

$R_1$  et  $R_2$  identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle,

10 Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,

2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical -NMe-  
 15 R''' pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle,



- alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), phényle, phényle substitué tel que défini ci-avant pour la définition de  $R_1$  ou benzyle], ou bien  $R'''$  représente un radical cyanométhyle ou carboxyméthyle, ou représente  $-C(OR'e)_2$  ou  $-CH_2C(OR'e)_2$  pour lesquels soit  $R'e$  est  $-OR'e$ ,  $R'e$  étant alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit  $R'e$  est un radical alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyle,
- 3)  $R_b$  est un atome d'hydrogène,  $R_d$  est un radical  $-NHCH_3$  ou  $-N(CH_3)_2$  et  $R_c$  est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si  $R_d$  est  $-N(CH_3)_2$ ],
- 4)  $R_b$  et  $R_d$  sont des atomes d'hydrogène et  $R_c$  est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5)  $R_b$  et  $R_c$  sont des atomes d'hydrogène et  $R_d$  est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle,
- 6)  $R_b$  est un atome d'hydrogène et  $R_c$  est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et  $R_d$  est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,

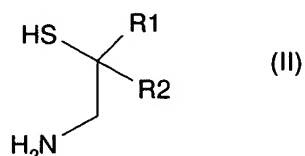
7) R<sub>c</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>b</sub> et R<sub>d</sub> représentent un radical méthyle,

étant entendu que sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle ou acyle sont droits ou ramifiés contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

sous ses formes 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S) ou 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R) ou sous forme de leurs mélanges, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

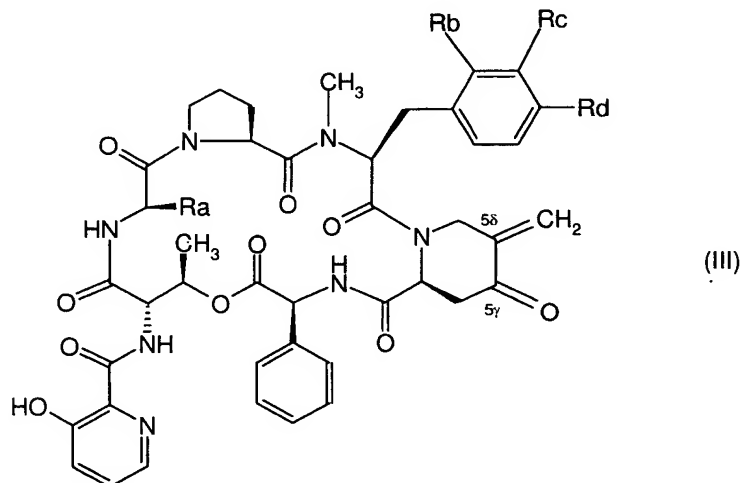
5

2. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un amino mercaptan de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme dans la revendication 1, sur le dérivé de synergistine du groupe B de formule générale :

10



dans laquelle R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> sont définis comme dans la revendication 1, puis soumet le dérivé 5 $\delta$ -aminoéthylthiométhyle obtenu à un traitement réducteur, éventuellement sépare des stéréoisomères et/ou substitue le cycle hexahydrothiazépino par un radical R tel que défini dans la revendication 1 et le cas échéant transforme éventuellement le produit obtenu en un sel.

15

3. Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, pour substituer un radical R représentant un radical alcoyle tel que défini dans la revendication 1, la substitution s'effectue par traitement en milieu réducteur du dérivé correspondant pour lequel R est un atome d'hydrogène, par un aldéhyde de formule générale :

5



dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1.

4. Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, pour obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R est un radical acyle éventuellement substitué par un radical hydroxy, on effectue l'acylation du dérivé correspondant pour lequel R est un atome d'hydrogène, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule.

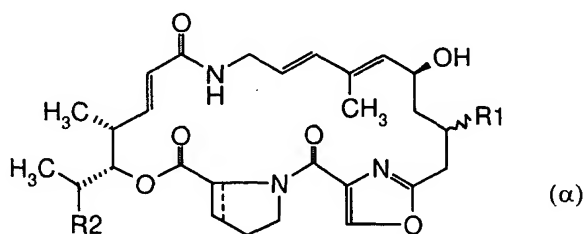
10

5. Compositions pharmaceutiques comprenant au moins un dérivé de streptogramine du groupe B selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

15

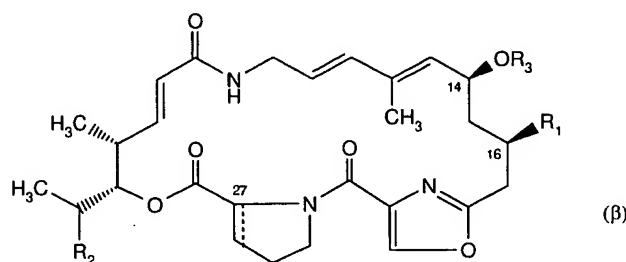
6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 5, caractérisées en ce que le dérivé de la streptogramine du groupe A est choisi parmi la pristinamycine IIA, la pristinamycine IIB, la pristinamycine IIC, la pristinamycine IID, la pristinamycine IIE, la pristinamycine IIF, la pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse connus ou parmi les dérivés de formule générale :

20



dans laquelle  $R_1$  est un radical  $-NR'R''$  pour lequel  $R'$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $R''$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou  $-OR'''$ ,  $R'''$  étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou  
 5  $-NR_3R_4$ ,  $R_3$  et  $R_4$  pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison  $\equiv$  représente une liaison simple ou une liaison double,

10 ou encore parmi des dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  représente un atome d'halogène ou un radical azido ou thiocyanato,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,  $R_3$  représente un atome d'hydrogène, ou le reste d'un ester aliphatique, cycloaliphatique, aromatique, araliphatique, hétérocyclique ou hétérocyclaliphatique  
 15 pouvant être substitué, et la liaison  $\equiv$  représente une liaison simple (stéréochimie 27R) ou une liaison double, et leurs sels lorsqu'ils existent. Et notamment les produits de formule générale (β) pour lesquels le reste d'ester  $R_3$  peut être choisi parmi : parmi des radicaux  $R'_3-CO-$  pour lesquels  $R'_3$  est phényle ou phénylcoyle non substitués ou substitués sur le radical phényle [par un ou plusieurs radicaux  
 20 choisis parmi alcoyle, portant éventuellement un radical  $NR''R'''$  dont les radicaux  $R''$  et  $R'''$  identiques ou différents peuvent être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un radical hétérocyclyle saturé ou insaturé de 3 à 8 chaînons,  
 25 comprenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre

ou l'azote, ledit hétérocycle pouvant être lui même substitué par un ou plusieurs radicaux (alcoyle, hydroxyalcoyle, alcoyloxyalcoyle, alcoyloxycarbonylalcoyle, aryle, hétérocyclyle, hétérocyclylalcoyle saturés ou insaturés de 3 à 8 chaînons ou -CH<sub>2</sub>-CO-NR''R'''), ou bien R'' et/ou R''' peuvent être un radical hydroxyalcoyle, phényle, hétérocyclylalcoyle saturé ou insaturé de 3 à 8 chaînons, -CO-NR''R''' pour lequel NR''R''' est défini comme précédemment, ou alcoyle ou acyle substitués par NR''R''' défini tel que ci-dessus], ou bien R'<sub>3</sub> peut être choisi parmi des radicaux phényle ou phénylalcoyle substitués sur le radical phényle par un ou plusieurs radicaux [choisis parmi alcoyle, pouvant être substitués par un radical alcoyloxy ou alcoylthio éventuellement portant eux-même un radical carboxy ou un radical NR''R''' tel que défini ci-dessus, ou choisis parmi acyloxy pouvant être substitué par NR''R''' défini tel que précédemment], ou bien R'<sub>3</sub> peut être choisi parmi des radicaux alcoyle ou cycloalcoyle éventuellement substitués [par un radical carboxy, carboxyalcoyldisulfanyle ou par un radical NR''R''', -CH<sub>2</sub>-NR''R''', -CO-NR''R''', ou par un radical alcoyloxycarbonyle, alcoyloxy, ou alcoyldisulfanyle éventuellement substitués par NR''R''' ou -CO-NR''R''' pour lesquels NR''R''' est défini tel que précédemment], ou bien R'<sub>3</sub> peut être choisi parmi des radicaux hétérocyclyle saturés ou insaturés de 3 à 8 chaînons éventuellement substitués [par alcoyle ou acyle eux-même éventuellement substitués par NR''R'''].]

7. Associations d'un dérivé de la streptogramine du groupe B, selon la revendication 1, avec au moins un dérivé de la streptogramine du groupe A tel que défini dans la revendication 6.

**ORIGINAL**

borohydrure alcalin comme le borohydrure de sodium, ou par exemple cyanoborohydrure alcalin comme le cyanoborohydrure de sodium), dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en milieu acétique, à une température comprise entre -20 et 60°C. De préférence on opère en milieu inerte (sous azote ou sous argon par exemple).

Lorsque R est un radical alcoyle tel que défini précédemment, la substitution par un radical R s'effectue par traitement du dérivé correspondant pour lequel R est un atome d'hydrogène, en milieu réducteur, par un aldéhyde de formule générale :



dans laquelle R est défini comme ci-dessus.

On opère dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en milieu acétique, à une température comprise entre -20 et 60°C. Les conditions réductrices sont mises en oeuvre par toute méthode n'altérant pas le reste de la molécule, notamment en présence d'un hydrure (borohydrure alcalin : par exemple borohydrure de sodium, cyanoborohydrure alcalin : par exemple cyanoborohydrure de sodium). De préférence on opère en milieu inerte (sous azote ou sous argon par exemple).

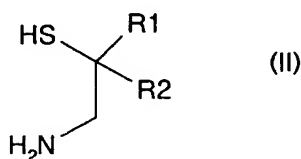
Lorsque R est un radical acyle éventuellement substitué par un radical hydroxy, la substitution par un radical R s'effectue, par acylation du dérivé obtenu pour lequel R est un atome d'hydrogène. L'acylation s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment par traitement par un dérivé réactif d'acide comme le chlorure d'acide ou un ester réactif dans les conditions habituelles d'addition d'un dérivé d'acide sur une amine. En particulier en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine par exemple) ou d'un agent de condensation (carbodiimide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone par exemple) ou un éther (comme par exemple le tétrahydrofurane).

7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,

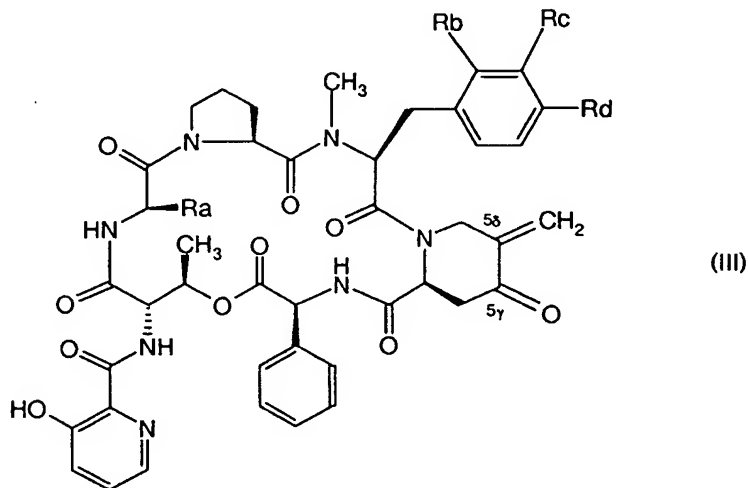
étant entendu que sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle ou acyle sont droits ou ramifiés contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

sous ses formes 5 $\gamma$ (R),5 $\delta$ (S) ou 5 $\gamma$ (S),5 $\delta$ (R) ou sous forme de leurs mélanges, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

2. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un amino mercaptan de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme dans la revendication 1, sur le dérivé de synergistine du groupe B de formule générale :



dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme dans la revendication 1, puis soumet le dérivé 5 $\delta$ -aminoéthylthiométhyle obtenu à un traitement réducteur, éventuellement sépare des stéréoisomères et/ou substitue le cycle hexahydro-thiazépino par un radical R tel que défini dans la revendication 1 et le cas échéant transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide, lorsqu'ils existent.

